

Untersuchungen über die Veränderung des Ketonkörpergehaltes
in Blut und Urin bei Zufuhr eines Mischglycerides
aus Fettsäuren mittlerer Kettenlänge.

Inge L i p p a c h
aus Wilhelmshaven

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. med. N. H e n n i n g

Untersuchungen über die Veränderung des Ketonkörpergehaltes
in Blut und Urin bei Zufuhr eines Mischglycerides
aus Fettsäuren mittlerer Kettenlänge.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen

Vorgelegt von
Inge L i p p a c h
aus Wilhelmshaven



Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. N. H e n n i n g
Referent: Professor Dr. N. H e n n i n g
Tag der mündlichen Prüfung: 12.12.57

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A. Einleitung.....	4
B. Material und Methodik.....	8
C. Ergebnisse.....	12
I. Eichkurve und Prüfung der Methode.....	12
II. Bestimmung des Ketonkörpergehaltes im Blut.....	16
III. Bestimmung der Ketonkörperausscheidung im Urin...	21
IV. Bestimmung des Gesamtfettgehaltes im Blut.....	26
D. Diskussion.....	29
E. Zusammenfassung.....	33
F. Literaturverzeichnis.....	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548205_0078

E i n l e i t u n g .

In den vorliegenden Untersuchungen wurden Veränderungen des Ketonkörpergehaltes bei Zufuhr eines Mischglycerides der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge im Blut und im Urin beobachtet. Durch die Verwendung des Mischglycerides der Fettsäuren mit 8, 10 und 12 Kohlenstoffatomen als Nahrungsfett erwartete man auf Grund der Sonderstellung dieser Fettsäuren im Stoffwechsel eine Steigerung des Ketonkörpergehaltes im Blut und damit verbunden auch eine vermehrte Ausscheidung im Harn.

Diese Fettsäuren mittlerer Kettenlänge sind gegenüber den Fettsäuren mit mehr als 12 Kohlenstoffatomen durch ihr anders geartetes Verhalten im lebenden Organismus ausgezeichnet (1). Es handelt sich um Monocarbonsäuren, die auch im medizinischen Bereich von Interesse sind. Sie haben zum Beispiel eine wachstumshemmende Wirkung auf pathologische Hautpilze (2), ebenfalls auf säurefeste Bakterien (3). Auch bei verschiedenen Hautkrankheiten wurden sie mit gutem Erfolg angewandt (1).

Ihr natürliches Vorkommen beschränkt sich im allgemeinen auf das Kopfföl des Spermwales, das Caprin- und Laurinsäure enthält (4), die auch im Ulmen-saatöl und einigen anderen Pflanzen vorhanden sind. In Bezug auf die menschliche Ernährung kommen nur MilCHFett, Kokosfett und Palmkernöl in Frage, denn der Gehalt der gewöhnlichen Nahrungsfette an Fettsäuren mit 8, 10 und 12 Kohlenstoffatomen ist kaum beachtlich.

Hinsichtlich der Wasserlöslichkeit und Resorption (5) (6) (7) (8) unterscheiden sich die Fettsäuren mit niederen Kohlenstoffatomzahlen grundsätzlich von den höheren Fettsäuren. Es wird angenommen, daß es zu einer weitgehenden Hydrolyse kommt und anschließend zu schneller Resorption. F r a z e r (9) fand für die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge sehr gute Resorptionsbedingungen. Die Verteilung der Fettsäuren in Bezug auf den Abtransport vom Darm ist von ihrer Kettenlänge abhängig: langkettige Fettsäuren werden auf dem üblichen Wege in das Chylus-system resorbiert, während die Fettsäuren mit den kürzeren Ketten über die Pfortader sofort zur Leber gelangen (10) (11).

Da die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge nur eine geringe Speichermöglichkeit besitzen, werden sie rasch verbrannt und

ihre Endprodukte vom Organismus ausgeschieden. Sie werden wie die sonst nahrungsüblichen Fette (Stearin-, Palmitin- und Ölsäure) abgebaut, dabei kann es aber zu einer vermehrten Produktion von Ketonkörpern kommen, was in dieser Arbeit untersucht werden sollte. Ein kleiner Anteil der mittleren Fettsäuren unterliegt der Omega-Oxydation, die entstehenden Dicarbonsäuren können im Harn aufgefunden werden (12) (13).

Auf das Vorkommen von Ketonkörpern im Harn von Diabetikern wurde von mehreren Untersuchern (14-22) erstmals in den Jahren von 1857 bis 1884 hingewiesen. Seitdem war es bekannt, daß Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure als Stoffwechselprodukte im menschlichen Körper entstehen können. Die Stammsubstanz der Ketonkörper, die Acetessigsäure, wird in der Leber gebildet (23-27). Schon normalerweise entstehen davon mäßige Mengen, die vom extrahepatischen Gewebe abgebaut werden, durch die Kondensation von zwei Acetatresten. Die Essigsäurereste liegen als Acetyl-Coenzym A - Verbindungen vor und entstammen einmal der oxydativen Dekarboxylierung der Brenztraubensäure, also dem Kohlenhydratstoffwechsel, und andererseits dem Fettsäureabbau durch β -Oxydation (28). Normalerweise werden diese Acetatreste auf Oxalacetat (29) übertragen und treten so in den Zitronensäurezyklus ein. Die Möglichkeit der Durchgangsbeschleunigung durch diese Kette von Abbaureaktionen liegt ganz eindeutig auf der Seite des Fettsäureabbaues. Hierbei können wesentlich mehr Acetatreste anfallen als Oxalacetat zur Verfügung steht, zum Beispiel bei diabetischer Stoffwechselentgleisung und im Hunger. In diesem Falle bildet sich durch Kondensation zweier Coenzym A - Acetyl - Thioester Acetessigsäure - Coenzym A, wobei hinsichtlich des Einbaues bestimmter Kohlenstoffatome der Fettsäurekette an eine bestimmte Stelle im Acetoacetat verschiedene Erklärungen angeführt werden. Außerdem besteht die Tatsache, daß auch die Menge der gebildeten Acetessigsäure von der Kettenlänge insofern abhängt, als die kurz- und mittelkettigen Fettsäuren in vitro die 3 bis 10 fache Menge abgeben. Als Erklärung wird angenommen, daß die terminalen C_2 -Bruchstücke der Fettsäuren sich besonders leicht mit

einem zweiten Acetatrest zu Acetessigsäure kondensieren. Damit würden pro Mol Fettsäure von den niederen und mittleren Fettsäuren mehr Ketonkörper anfallen als von den langkettigen.

Treten Störungen in dem normalen Ablauf des Stoffwechsels ein - sei es durch Mangel an Fermenten und Co-Fermenten oder auch durch Mangel an Produkten des Kohlenhydratabbaues, so daß zum Beispiel nicht genügend Oxalessigsäure vorliegt - dann kommt es zu einer Anhäufung von Essigsäureresten, die nicht mehr in den Zitronensäurezyklus eingeschleust werden können. Diese aktivierte Essigsäure, verbunden mit der Sulfhydrylgruppe des Coenzym A, kann nach M a c k a y (30) in der Leber durch Verbindung zweier Moleküle zu Coenzym A - Acetessigsäure kondensiert werden.

Für die Acetessigsäure hat der Organismus verschiedene Verwendungsmöglichkeiten: einerseits kann sie wieder zur Fettsynthese verwendet werden, solange sie mit dem Coenzym A verbunden ist, andererseits ist sie nach M a c k a y (30) der Ursprung schnell nutzbar gemachter Energie, um im Muskel und anderen Geweben verbraucht zu werden. Das extrahepatische Gewebe besitzt eine Dehydrogenase, die die Reduktion zu β -Oxybuttersäure herbeiführt, welche dann abgebaut werden kann. Es ist also keineswegs so, daß die Ketonkörper als Abfallprodukte angesehen werden können. Unter bestimmten Stoffwechselverhältnissen tragen sie zu einem bemerkenswerten Teil zur Deckung des Kalorienbedarfes bei - so fanden C r a n d a l l und Mitarbeiter (31), daß bei gut gefütterten Hunden kaum Ketonkörper entstanden, während diese nach 2 bis 5 Tagen Hungerns 17 bis 50 % der gesamten Wärmeproduktion bestritten. Maßgebend für die Ketonkörperbildung ist der Kohlenhydratstoffwechsel, da er die Energie zur vollständigen Verbrennung der Fette liefert. Damit verbunden ist der Zustand der Leber, der die Ketonkörperproduktion durch verstärkten Fettabbau fördert, wenn in den Leberzellen nicht genügend Glykogen zur Oxydation zur Verfügung steht (32) (33) (34). Ebenso tritt bei der Glykogenspeicherkrankheit eine Ketonämie auf, hier liegt die Ursache in der fehlenden Nutzbarmachung des durch Fermentmangel angehäuften

Glykogens. Ein interessanter Hinweis, welche Rolle der Glykogengehalt der Leber spielt, wurde mit der Durchströmung einer glykogenarmen Hundeleber (35) (36) mit Brenztraubensäure geliefert: obgleich Brenztraubensäure im gesunden Organismus antiketogen wirkt und als Glykogenbildner angesehen wird, kam es bei diesem und anderen gleichartigen Versuchen zu einer bedeutenden Vermehrung der Acetessigsäure. Ist das Organ dagegen mit Glykogen angefüllt, so führen Durchströmungsversuche jeglicher Art zu keiner wesentlichen Steigerung der Ketonkörperproduktion (37) (38) (39) (40). Man kann behaupten, daß die Leber das einzige Organ ist, das in größeren Mengen Acetessigsäure entstehen läßt und dann dem Organismus zuführt. Diese Schlußfolgerung wurde von vielen Autoren aus verschiedenen Versuchen gezogen:

1. Ketonkörperbildung im isolierten Gewebe (41) (42).
2. Verschiedener Ketonkörpergehalt im Blut beim Eintritt und Verlassen von Organen in situ (43) (44).
3. Unterdrückung der Ketose bei Anlegung einer Eck'schen Fistel (Pfortader - Vena Cava) (45).
4. Das schnelle Absinken der Ketonkörper im Blut nach Hepatektomie (46).

Alle diese Versuche führen immer wieder auf die Leber als Entstehungsort der Ketonkörper, genauer gesagt der Acetessigsäure zurück, während die folgende Reduktion zu β -Oxybuttersäure im Gewebe bevorzugt wird. Zu erwähnen ist noch das Aceton, der einfachste Ketonkörper. Es wird nicht enzymatisch gebildet, sondern man nimmt an, daß diese Reaktion durch einfache Decarboxylierung der Acetessigsäure verläuft. Aceton wird in geringen Mengen beim gesunden Menschen mit der Atemluft abgegeben, wie durch Spektralanalyse bestimmt worden ist (47), während die Ketonkörper sonst in durchschnittlich gleichbleibenden Mengen im Harn ausgeschieden werden.

Mit den Untersuchungen, die in der vorliegenden Arbeit durchgeführt worden sind, sollte nun festgestellt werden, ob die Zufuhr von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge bei stoffwechselgesunden Menschen einen Einfluß auf die Ketonkörperproduktion ausübt.

M a t e r i a l u n d M e t h o d i k .

Bei den Versuchen wurde ein Mischglycerid verwendet, da die Zufuhr der freien Fettsäuren mittlerer Kettenlänge mit Reizwirkung auf den Magen-Darm-Kanal verbunden ist. Es handelt sich um ein Öl, das zu gleichen Teilen aus Capryl-, Caprin- und Laurinsäure besteht (JZ: 10, VZ: 295).

Für diese Untersuchungen erhielten 24 Patienten innerhalb einer vollkommen normalen Ernährung eine einmalige Kost, die mit 100 g des Mischglycerides zubereitet war. Nachdem zuvor die Nüchternwerte für die Ketonkörper im Serum bestimmt worden waren, wurde zwei und fünf Stunden nach der Fettmahlzeit nochmals die entsprechende Blutabnahme durchgeführt, um die Veränderung festzustellen. Am Tag vor dem Versuch wurde von jedem dieser Patienten die 24-Stundenmenge des Harnes gesammelt, um die Werte der Ketonkörperausscheidung bei normaler Ernährung zu untersuchen. Die Tagesharnmenge nach Zufuhr der 100 g des Mischglycerides wurde ebenso behandelt.

Um Vergleichsmöglichkeiten zu haben, wie die Ketonkörperproduktion bei der Gabe eines anderen Fettes reagiert, erhielten unter gleichen Versuchsbedingungen weitere 8 Patienten eine einmalige Kost von 100 g Margarine. Auch hier wurden die Werte der Ketonkörper im Blut und Harn bestimmt.

Zum Nachweis von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybutter-säure in Blut und Urin schien eine methodische Überarbeitung erforderlich. Die Verfahren zur Bestimmung der Ketonkörper zeigten in den bisherigen Arbeitsvorschriften nur eine geringe Reproduzierbarkeit und erschienen durch den großen Aufwand an Zeit und Apparaturen wenig lohnend. Die früheren Verfahren unterschieden sich vor allem in der endgültigen Bestimmung des freien Acetons, das sie durch Destillation, Kondensation oder durch Kochen unter Rückfluß aus den oben genannten Ketonkörpern gewannen. L e o n h a r d i und v. G l a s e n a p p (48) benutzten die Fluoreszenz ihres Resorzinkondensates, F o l i n und D e n i s (49) die Nephelometrie nach Zusatz des Scott-Wilson-Reagens' und A b e l s (50) nach Zusatz von Nessler's

Reagens zum Acetondestillat, während die Acetonbestimmung nach Engfeldt (51) und Barnes und Wick (52) (Gesamtaceton im Blut), Lang und Opitz (53) (ß-Oxybuttersäure im Blut), Embden und Schmitz (54) (Gesamtaceton im Harn) und Nanavutty (55) (Gesamtaceton in Blut und Harn) auf der Rücktitration des nicht verbrauchten Jods beruht. Die meisten Autoren bevorzugten jedoch die Kolorimetrie, z.B. mit Rhodanidlösung (56), alkalischem Diazoreagens (57) oder dem aus Salizylaldehyd zu bildenden Di-o-oxybenzylaceton (58) (59) (60) (61).

Bei der Bearbeitung der Salizylaldehydmethode und deren beabsichtigten Nachprüfung ergaben sich eine Reihe von nur schwer umgeharen Fehlermöglichkeiten, indem zu hohe Leerwerte auftraten und die Reagentien nicht stabil genug waren, so daß es schließlich ratsam schien, diese Farbreaktion völlig zu verlassen und ein anderes Prinzip zum Nachweis zu verwenden. Das Aceton wurde in das 2,4-Dinitrophenylhydrazon überführt und zur Bestimmung die Photometrie des Tetrachlorkohlenstoff-extraktes herangezogen. Wie es Johnson und Scholles (62) beschreiben, ergeben die 2,4-Dinitrophenylhydrazone in alkoholischer Alkalilösung eine klare, rotviolette Farbe, deren Intensität wesentlich stärker als die Gelbfärbung des reinen Tetrachlorkohlenstoff-Auszuges ist (Greenberg und Lester (63)), und die Eigenfarbe des 2,4-Dinitrophenylhydrazins nicht stört.

Prinzip:

Acetessigsäure wird zusammen mit Aceton durch Wasserdampfdestillation gewonnen, ebenfalls die ß-Oxybuttersäure nach Oxydation zu Aceton. Aceton wird mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin zum entsprechenden Hydrazon umgesetzt und dessen Extinktion nach Extraktion und Alkalisierung gemessen.

Methode:

Man benutzt 5 ml Natriumfluoridblut, das gut verschlossen für einige Stunden im Eisschrank aufbewahrt werden kann, fügt die gleiche Menge 20 %iger Trichloressigsäure hinzu, schüttelt gut durch und filtriert.

4 ml des Filtrates werden in die vorgeheizte Apparatur gefüllt, mit 10 ml gesättigtem Natriumbisulfat (ca. 400 g in 200 ml Wasser) und etwas Wasser nachgespült. Die Lösung im Destillationskolben wird mit Wasserdampf durchströmt, wobei Acetessigsäure durch Decarboxylierung in Aceton umgewandelt wird und quantitativ überdestilliert. Als Vorlage benutzt man graduierte Reagentsgläser, in denen jedesmal 10 ml des Destillates aufgefangen werden. Zur Gewinnung der β -Oxybuttersäure wird zu der im Destillationsraum verbliebenen Flüssigkeit 1 ml 10 %ige Kaliumbichromatlösung hinzugefügt. Damit eine quantitative Oxydation stattfindet, muß etwas länger destilliert werden, für 10 ml des Destillates ungefähr 8 Minuten. Zu den 10 ml Destillat fügt man 5 ml des 2,4-Dinitrophenylhydrazins (0,25 g in 100 ml einer 30 %igen Perchlorsäure) dazu und läßt es 30 Minuten bei Raumtemperatur reagieren. Versetzt man das Destillat gleich nach beendeter Destillation mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin, so erspart man sich die Eiskühlung des Acetondestillates. Das entstandene Hydrazon wird mit 20 ml und 10 ml Tetrachlorkohlenstoff ausgeschüttelt und der Extrakt in 50 ml Meßkolben durch ein trockenes Faltenfilter (S.u.S.568) filtriert. Dieses absorbiert die geringen im Tetrachlorkohlenstoff enthaltenen Wasserreste, die wegen des Perchlorsäuregehaltes die anschließende Farbreaktion durch Alkalizusatz verhindern können. Man fügt 0,2 ml der 0,1 n äthanolischen Kalilauge zu dem Filtrat hinzu und füllt die Kolben bis zur Marke mit trockenem Alkohol auf. Nach mehrmaligem Schütteln verschwindet jegliche Trübung, und die klare Lösung kann kolorimetriert werden. Dazu wird ein Zeiß-Stufenphotometer mit dem Filter S 50 und eine 30 mm Cuvette benutzt. Das entstandene Hydrazon und auch der Tetrachlorkohlenstoffextrakt werden durch äußere Einflüsse kaum verändert - nur nach Zugabe von Alkali muß innerhalb von 10 Minuten kolorimetriert werden, da die rote Farbe nach längerem Stehen verbleicht. Die Werte werden an einer Eichkurve abgelesen und in mg/100 ml umgerechnet.

Zur Gewinnung des Acetons aus den Ketonkörpern des Harnes werden die gleichen Versuchsbedingungen eingehalten - man benutzt nur zur Destillation 1 ml Harn, 10 ml einer 10 %igen Schwe-

felsäure und fügt im zweiten Arbeitsgang zur Oxydation der β -Oxybuttersäure 5 ml der 10 %igen Kaliumbichromatlösung hinzu. Da bei der Destillation der β -Oxybuttersäure im Harn bedeutend größere Mengen zu erwarten sind, verwirft man 5 ml des Destillates und ersetzt sie durch Aqua dest., weil sonst das Hydrazon mit 30 ml Tetrachlorkohlenstoff nicht quantitativ extrahiert werden kann. Da zu diesen Versuchen die Tagesharnmenge vorlag, wurden die gefundenen γ -Werte Aceton und die entsprechenden nach Umrechnung in β -Oxybuttersäure in mg angegeben.

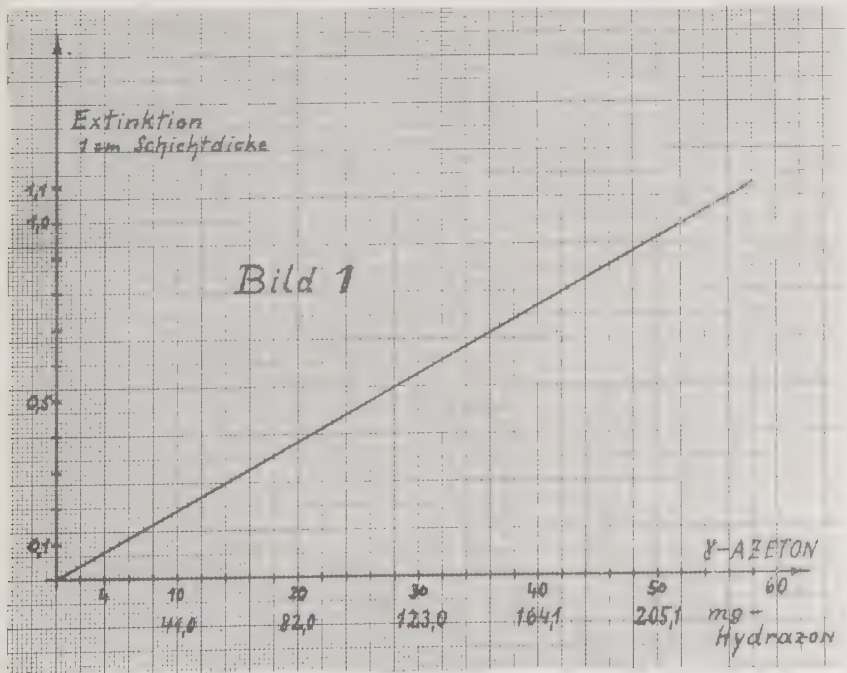
Neben diesen Versuchen über die Veränderung der Ketonkörperbildung und ihre Ausscheidung wurde noch bei verschiedenen Patienten eine Gesamtfettbestimmung im Blut vorgenommen, die ebenfalls noch einen Aufschluß über das Verhalten der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge im menschlichen Organismus liefern sollte. Vierzehn Patienten erhielten in nüchternem Zustand eine Kost, die 80 g des oben beschriebenen Mischglycerides enthielt. Vor dieser Fettmahlzeit wurde der normale Gesamtfettgehalt des Serums geprüft und diese Untersuchungen 2 und 4 Stunden nach der Zufuhr des Fettes wiederholt. Wegen der Vergleichsmöglichkeiten erhielten 10 andere Patienten unter gleichen Versuchsbedingungen eine Kost, die mit 80 g Margarine oder Olivenöl zubereitet war, 6 weitere bekamen 150 g Schlagsahne.

Zur Bestimmung des Gesamtfettgehaltes wurde 1 ml Serum in einen 25 ml Meßkolben gefüllt und mit 8,3 ml Methanol und 10 ml Chloroform unter Schütteln bis zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Meßkolben bis zu 25 ml mit Chloroform aufgefüllt, der gesamte Inhalt filtriert und von dem Filtrat 20 ml in einen Weithals-Erlenmeyerkolben abpipettiert. Dieses wurde dann mit Wasser aufgefüllt und zur Diffusion in ein Wasserbad gestellt, wo dann alle wasserlöslichen Stoffe entfernt wurden. Nach 24 Stunden wurde das über der organischen Phase stehende Wasser abgedampft. Nach Zugabe von 8 bis 10 ml Methanol (bis zur Klärung der Lösung) wurde das Lösungsmittel vertrieben, der zurückbleibende Rest wurde mit einem Gemisch aus einem Drittel Methanol und zwei Drittel Chloroform gelöst und in vorgewogene 5 ml Kölbchen überführt. Das Lösungsmittel wurde wieder eingedampft und die Kölbchen gewogen. Die Differenz der gewogenen Kölbchen

vor und nach dem Versuch ergab die Gesamtfettmenge in mg, die nach der Umrechnung in mg % ausgedrückt wurde. Durch Doppelversuche konnte eine Fehlerbreite von $\pm 1,8\%$ gefunden werden.

E r g e b n i s s e .

Zur Auswertung der durch die Kolorimetrie gefundenen Ergebnisse der Ketonkörperbestimmung in Blut und Urin wurde eine Eichkurve (Bild 1) hergestellt - dazu benutzte man die Verdünnungsreihe einer Hydrazonlösung, die aus reinem Aceton und 2,4-Dinitrophenylhydrazin gewonnen wurde. Nach Berechnung des

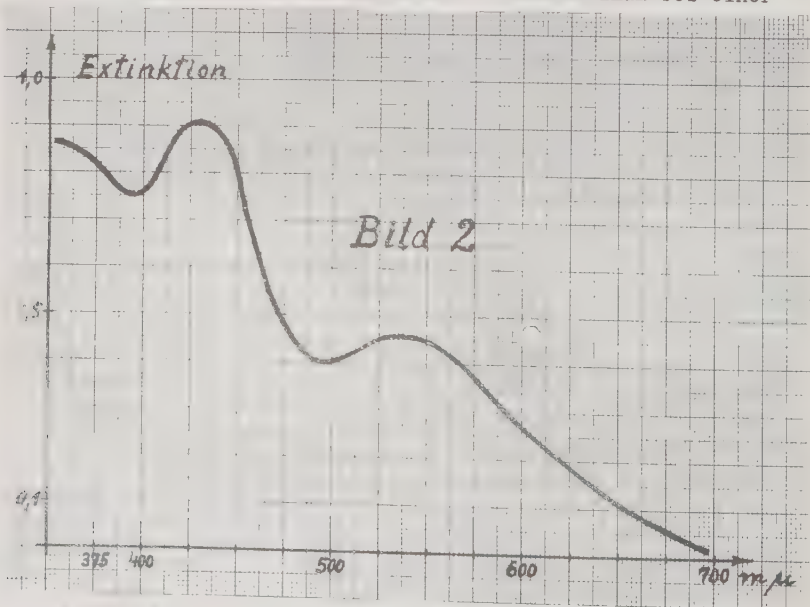


E i c h k u r v e
(gemessen im Bereich von 1,1 bis 75,5 γ -Aceton.)

Molekulargewichtes vom Hydrazon konnte die entsprechende Menge für Aceton festgestellt werden, so daß zur Erleichterung der Ablesung die Eichkurve nicht das Verhältnis von Extinktion zu ml Hydrazon, sondern zu der jeweiligen Menge Aceton in Gamma ergab. Im Bereich von 1 bis 60 γ Aceton fand man die Extinktion proportional der Konzentration. Zehn Gamma Aceton per 50 ml ergeben bei 3 cm Schichtdicke eine Extinktion von 0,522, das entspricht für 0,2 γ Aceton/ml/1 cm Schichtdicke der Extinktion von 0,175. Der Umrechnungsfaktor für β -Oxybuttersäure beträgt 1,79.

Zur Prüfung dieser neuen Methode der Ketonkörperbestimmung wurden verschiedene Versuche angestellt:

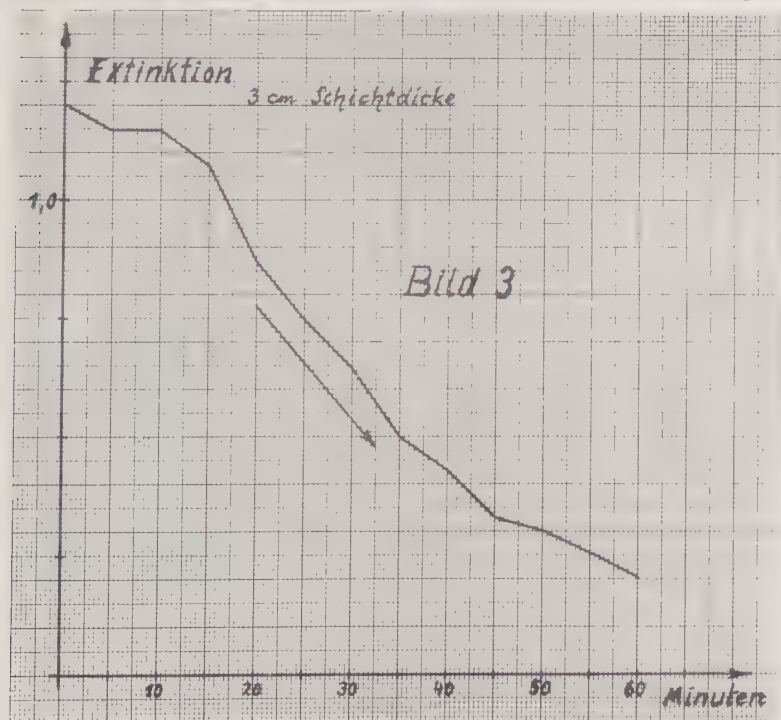
Um für das Maximum der Extinktion eine definierte Wellenlänge angeben zu können, wurde das Spektrum der Hydrazonlösung aufgenommen. Nach den bisherigen Berichten über die Farbe von Hydrazonen im alkalischen Bereich sollte das Maximum bei einer



Absorptionsspektrum der alkalisierten Hydrazonlösung
(Spektralphotometer Zeiß-Opton, MQ 4, 1 cm Schichtdicke).

Wellenlänge von $500\text{ m}\mu$ liegen (Filter S 50). Zwischen $500\text{ m}\mu$ und $550\text{ m}\mu$ wurden aber fast gleichbleibende Werte gefunden - zum langwelligen Bereich hin sank die Extinktion gegen Null ab. Ein ausgeprägtes Maximum ist nicht vorhanden. Es gilt aber mit dem von uns geprüften Filter (Wellenlänge) das Lambert-Beer'sche Gesetz. Es empfiehlt sich nicht, mit einem Umrechnungsfaktor zu arbeiten, sondern den Messungen eine Eichkurve zu Grunde zu legen.

Es galt, die Beständigkeit des Hydrazonextraktes nach Zugabe der 0,2 normalen äthanolischen Kalilauge und Auffüllung mit Äthanol zu prüfen. Eine Hydrazonlösung wurde in der oben beschriebenen Methode behandelt. Die kolorimetrische Messung



Zeitliche Veränderung der Hydrazon-Extinktion.

ergab bei 3 cm Schichtdicke der Cuvette eine Extinktion von 1,06. Die Werte, die in Bild 3 aufgeführt werden, wurden im Abstand von je 5 Minuten abgelesen. Daraus geht hervor, daß die Extinktion nach Zugabe der äthanolischen Kalilauge innerhalb von 10 bis 15 Minuten unbedingt bestimmt werden muß, da die Farbe nicht konstant ist.

Es wurde darauf verzichtet, die quantitative Acetonausbeute einer Acetessigsäuredestillation zu messen und die Oxydation einer bestimmten Menge von β -Oxybuttersäure nachzuweisen. Diese beiden Substanzen, sowohl Acetessigsäure als auch β -Oxybuttersäure sind in freiem Zustand sehr unbeständig, so daß keine befriedigenden Ergebnisse zu erwarten waren. Nach K l i n g m ü l l e r (64) soll eine 100 %ige Oxydation der β -Oxybuttersäure stattfinden und das Aceton quantitativ überdestillieren.

Zur Gewinnung des Hydrazons benutzte man 3 g des 2,4-Dinitrophenylhydrazins, das in 30 %iger Perchlorsäure gelöst wurde. Nach Zugabe von 5 g Aceton wurde die Lösung nach kurzem Stehen zum Auskristallisieren 2 Tage in den Eisschrank verbracht. Dann wurde das entstandene Hydrazon mit Tetrachlorkohlenstoff ausgeschüttelt. Nachdem man es mit je 30 ml Wasser im Schütteltrichter bis zur Neutralität gewaschen hatte, wurde der gewonnene Extrakt mit Natriumsulfat getrocknet und anschließend filtriert. Von dem Filtrat wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rest im Exsiccator vertrieben. Nach mehrmaligem Umkristallisieren in Tetrachlorkohlenstoff und Äthylacetat bleiben die rötlich-gelben Hydrazonkristalle zurück. Der Schmelzpunkt dieser Substanz liegt bei 127-128° (unkorr.). Zur Herstellung einer Hydrazonlösung können die Kristalle in einer entsprechenden Menge Tetrachlorkohlenstoff gelöst werden. Aus den Molekulargewichten und der zur Lösung benutzten Tetrachlorkohlenstoffmenge läßt sich der Gehalt an Aceton pro ml Lösung berechnen:

2,4-Dinitrophenylhydrazin	198,14	
Aceton	<u>+58,08</u>	
	256,22	
abgezogen 1 Molekül H_2O pro	<u>-18,00</u>	
1 Molekül Hydrazon		
ergibt	238,22	als Molekulargewicht für das 2,4-Dinitrophenyl- hydrazon

Nachdem eine geeignete Methode zur Bestimmung von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure ausgearbeitet worden war, wurden die eigentlichen Untersuchungen über die Veränderung der Ketonkörperbildung nach Zufuhr des oben beschriebenen Mischglycerides durchgeführt. Vergleichende Versuche über die Höhe der Werte von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure wurden an 32 Patienten angestellt, von denen 24 eine Kost mit 100 g des Mischglycerides erhielten, während die Fettzufuhr bei den restlichen 8 Patienten in Form von 100 g Margarine (vorwiegend langkettige Fettsäuren enthaltend) erfolgte. Die Ergebnisse der Untersuchungen über die Höhe des Ketonkörperspiegels im Blut wurden in Tabelle I und II zusammengestellt. Sie zeigen die Werte des Acetons, in denen die Acetessigsäure mit enthalten ist. Die Werte für β -Oxybuttersäure wurden durch Multiplikation des nach erfolgter Oxydation überdestillierten Acetons mit dem Faktor 1,79 gewonnen. Die Dimension der Mengenangabe der gefundenen Ketonkörper ist mg / 100 ml.

Tabelle I

Patient	Aceton in mg/100 ml			β-Oxybuttersäure in mg/100 ml		
	nüchtern	n.2Std.	n.5Std.	nüchtern	n.2Std.	n.5Std.
I	0,085	0,205	0,115	0,150	0,410	0,315
II	0,175	0,145	0,405	0,150	0,105	0,365
III	0,145	0,205	0,145	0,205	0,365	0,205
IV	0,145	0,205	0,115	0,205	0,260	0,150
V	0,175	0,260	0,230	0,315	0,315	0,315
VI	0,145	0,175	0,205	0,105	0,150	0,205
VII	0,115	0,145	0,115	0,100	0,150	0,150
VIII	0,205	0,260	0,205	0,725	0,930	0,620
IX	0,145	0,205	0,230	0,315	0,365	0,520
X	0,115	0,175	0,085	0,260	0,315	0,260
XI	0,085	0,115	0,230	0,150	0,260	0,315
XII	0,085	0,175	0,145	0,260	0,365	0,315
XIII	0,115	0,205	0,145	0,260	0,315	0,315
XIV	0,145	0,175	0,115	0,205	0,365	0,205
XV	0,145	0,175	0,145	0,410	0,520	0,465
XVI	0,175	0,230	0,085	0,315	0,365	0,315
XVII	0,060	0,085	0,205	0,150	0,205	0,315
XVIII	0,115	0,145	0,175	0,260	0,365	0,315
XIX	0,060	0,175	0,145	0,150	0,365	0,260
XX	0,060	0,175	0,115	0,205	0,205	0,315
XXI	0,115	0,230	0,205	0,205	0,260	0,315
XXII	0,290	0,375	0,345	0,410	0,465	0,410
XXIII	0,115	0,145	0,115	0,315	0,365	0,260
XXIV	0,145	0,175	0,145	0,315	0,410	0,365

Steigerung von Aceton und β-Oxybuttersäure im Blut nach Zufuhr von 100 g des Mischglycerides der mittleren Fettsäuren.

Tabelle II

Patient	Aceton in mg/100 ml			β-Oxybuttersäure in mg/100 ml		
	nüchtern	n.2Std.	n.5Std.	nüchtern	n.2Std.	n.5Std.
I	0,115	0,115	0,085	0,150	0,105	0,205
II	0,145	0,145	0,145	0,205	0,205	0,205
III	0,145	0,145	0,145	0,205	0,205	0,150
IV	0,175	0,145	0,145	0,205	0,260	0,260
V	0,175	0,145	0,145	0,205	0,205	0,205
VI	0,175	0,175	0,175	0,260	0,260	0,260
VII	0,115	0,085	0,115	0,205	0,150	0,205
VIII	0,085	0,115	0,115	0,150	0,205	0,150

Gleichbleibende Werte von Aceton und β-Oxybuttersäure im Blut nach Zufuhr von 100 g Margarine.

Um einen Überblick über den gesamten Ketonkörpergehalt des Blutes und seine Veränderung durch die entsprechende Fettzufuhr zu schaffen, wurden in Tabelle III und IV die Werte für Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure in mg % Aceton aufgeführt.

Tabelle III

Patient	Aceton in mg/100 ml		
	nüchtern	n.2Std.	n.5Std.
I	0,170	0,435	0,290
II	0,260	0,205	0,610
III	0,260	0,410	0,260
IV	0,260	0,350	0,200
V	0,350	0,435	0,405
VI	0,205	0,260	0,320
VII	0,170	0,230	0,200
VIII	0,610	0,780	0,550
IX	0,320	0,410	0,520
X	0,260	0,350	0,230
XI	0,170	0,260	0,405
XII	0,230	0,380	0,320
XIII	0,260	0,380	0,320
XIV	0,260	0,380	0,230
XV	0,375	0,465	0,405
XVI	0,380	0,435	0,260
XVII	0,145	0,200	0,380
XVIII	0,260	0,350	0,350
XIX	0,145	0,380	0,290
XX	0,175	0,290	0,290
XXI	0,230	0,375	0,380
XXII	0,520	0,605	0,575
XXIII	0,290	0,350	0,260
XXIV	0,320	0,405	0,350

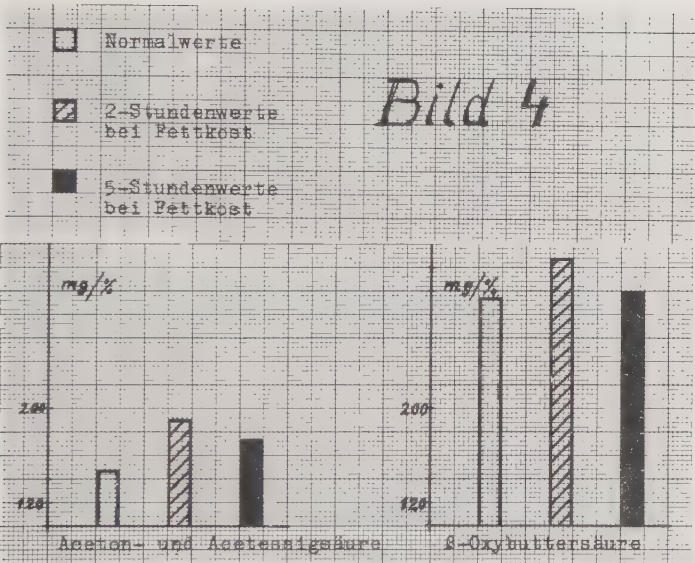
Steigerung des Gesamtacetongehaltes im Blut nach Zufuhr von 100 g des Mischglycerides der mittleren Fettsäuren.

Tabelle IV

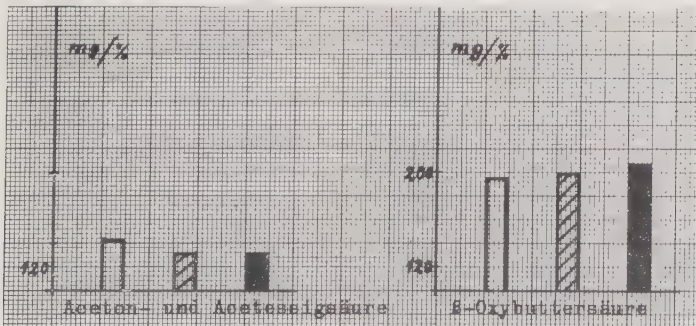
Patient	Aceton in mg/100 ml		
	nüchtern	n.2Std.	n.5Std.
I	0,200	0,175	0,200
II	0,260	0,260	0,260
III	0,260	0,260	0,230
IV	0,290	0,290	0,290
V	0,290	0,260	0,260
VI	0,320	0,320	0,320
VII	0,230	0,170	0,230
VIII	0,170	0,230	0,200

Gleichbleibender Gesamtacetongehalt des Blutes nach Zufuhr von 100 g Margarine.

Aus den oben beschriebenen Ergebnissen geht hervor, daß die im Normalblut gefundenen Werte für Aceton und Acetessigsäure bei 0,1 bis 0,2 mg % liegen, die für β -Oxybuttersäure bei 0,2 bis 0,4 mg %. Somit kann man für den Gesamtacetongehalt des Blutes 0,2 bis 0,4 mg % angeben. Nach der Zufuhr des Mischglycerides der Fettsäuren mittlerer Kettenlängen kam es innerhalb der folgenden fünf Stunden zu einer durchschnittlichen Steigerung des Gesamtacetongehaltes im Blut um 38 %. Werden die einzelnen Ketonkörper getrennt betrachtet, so vermehrt sich der Aceton- und Acetessigsäuregehalt um etwa 44 %, der der β -Oxybuttersäure um 33 % gegenüber den Werten im Normalblut. Dies geht deutlich aus der graphischen Darstellung der Durchschnittswerte hervor, wie sie in Bild 4 gezeigt werden. Die gleichzeitige Gegenüberstellung dieser Mittelwerte bei Mischglyceridkost und der bei reiner Margarinezufuhr erlaubt die Schlussfolgerung, daß eine Ketonkörpervermehrung bei den hier angestellten Versuchen nur durch die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge hervorgerufen wird.



Bei Mischglyceridkost.



Bei Margarinekost.

Darstellung des Ketonkörpergehaltes im Blut nach Zufuhr von Mischglycerid und Margarine.

Neben der Ketonkörperbestimmung im Blut nach der Zufuhr von 100 g Mischglycerid der mittleren Fettsäuren oder 100 g Margarine wurde gleichzeitig auch der Gehalt des Harnes an Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure festgestellt. Dazu benutzte man die Tagesharnmenge der gleichen 24 Patienten, bei denen die Blutuntersuchungen durchgeführt wurden. Man bediente sich der oben beschriebenen Methode und erhielt die Werte für Aceton und β -Oxybuttersäure, die in Tabelle 5 und 6 aufgeführt werden. Im Vergleich dazu stehen die Versuchsergebnisse, die im Harn der gleichen Patienten bei einer normalen Ernährung gefunden wurden. Die Messungen werden in Milligramm angegeben und beziehen sich auf die jeweilige Tagesharnmenge.

Tabelle V

Patient	Aceton in mg		β -Oxybuttersäure in mg	
	normal	n.Mischglycerid	normal	n.Mischglycerid
I	1,3	4,5	11,2	39,1
II	1,7	1,9	13,1	20,2
III	1,2	4,4	6,9	11,2
IV	1,6	2,6	19,5	28,3
V	1,1	1,7	12,9	14,1
VI	1,2	3,9	9,0	16,7
VII	1,4	2,1	16,9	22,2
VIII	1,7	2,6	19,5	28,1
IX	2,8	12,4	25,6	27,6
X	0,9	2,3	12,2	25,9
XI	1,1	4,4	6,9	12,2
XII	1,7	2,3	11,9	15,6
XIII	1,8	5,3	25,7	31,0
XIV	2,2	4,5	15,8	25,5
XV	2,1	3,6	22,8	28,1
XVI	1,7	3,9	12,3	16,7
XVII	1,7	5,3	19,5	31,0
XVIII	1,5	3,4	10,1	18,3
XIX	3,0	4,1	16,8	18,0
XX	2,1	3,3	10,4	25,2
XXI	1,5	2,1	8,8	16,1
XXII	0,8	3,6	7,4	11,3
XXIII	2,7	3,1	12,6	14,1
XXIV	1,8	6,6	7,4	38,8

Steigerung der Aceton- und β -Oxybuttersäureausscheidung im Harn nach Zufuhr von 100 g des Mischglycerides der mittleren Fettsäuren.

Tabelle VI

Patient	Aceton in mg		β-Oxybuttersäure in mg	
	normal	Margarinekost	normal	Margarinekost
I	1,4	0,7	7,9	5,6
II	2,9	2,3	6,6	5,2
III	2,3	2,2	11,3	10,7
IV	3,9	3,0	16,9	13,7
V	1,5	1,7	6,3	8,9
VI	2,6	2,6	13,1	14,3
VII	0,9	1,0	12,2	11,3
VIII	1,8	2,1	7,4	9,0

Fehlende Steigerung der Aceton- und β-Oxybuttersäureausscheidung im Harn nach Zufuhr von 100 g Margarine.

Um einen Überblick über den Gesamtacetongehalt des Harnes und damit bessere Vergleichsmöglichkeiten mit der Literatur anderer Autoren zu schaffen, wurden die gefundenen Ergebnisse für Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure in den Tabellen 7 und 8 in Milligramm Aceton angegeben.

Tabelle VII

Patient	Aceton in mg		Patient	Aceton in mg	
	normal	Mischglycerid		normal	Mischglycerid
I	7,6	26,3	XIII	16,2	22,6
II	8,8	13,2	XIV	11,0	18,2
III	5,1	10,7	XV	14,8	19,3
IV	12,8	18,8	XVI	8,6	13,3
V	8,3	9,6	XVII	12,6	22,6
VI	6,3	13,3	XVIII	7,2	13,6
VII	10,9	14,5	XIX	12,4	15,3
VIII	12,6	18,7	XX	7,9	17,4
IX	17,3	28,2	XXI	6,4	11,1
X	7,7	16,8	XXII	4,9	9,9
XI	5,0	11,2	XXIII	9,7	11,0
XII	8,3	11,0	XXIV	5,9	28,3

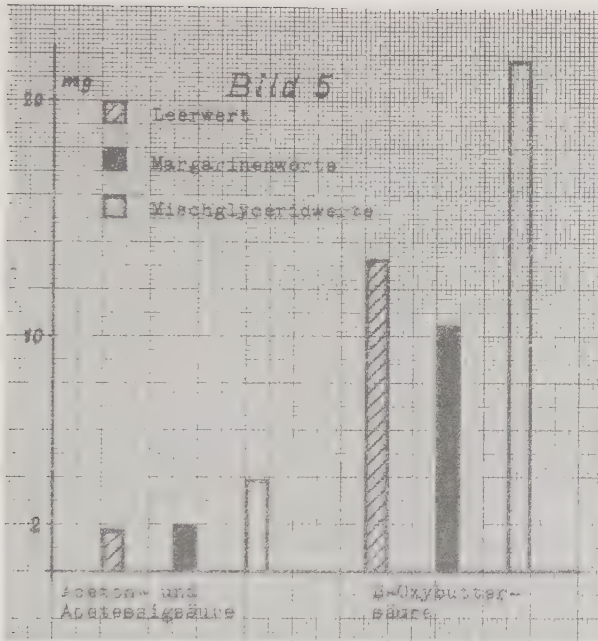
Steigerung der Gesamtacetonausscheidung im Harn nach Zufuhr von 100 g des Mischglycerides der mittleren Fettsäuren.

Tabelle VIII

Patient	Aceton in mg		Patient	Aceton in mg	
	normal	Margarinekost		normal	Margarinekost
I	5,8	3,8	V	5,0	6,7
II	6,6	5,2	VI	9,7	10,8
III	8,6	8,2	VII	7,7	7,3
IV	13,3	10,7	VIII	5,9	7,2

Gleichbleibende Werte der Gesamtaetonausscheidung nach Zufuhr von 100 g Margarine im Harn.

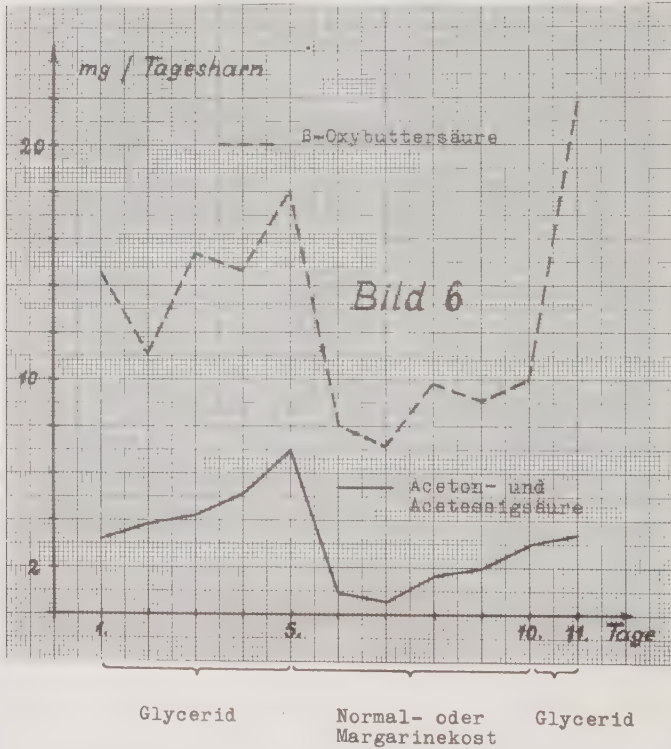
Wie aus den Versuchsergebnissen hervorgeht, ergibt sich bei normaler Ernährung für den Tagesharn ein Gehalt an Aceton und Acetessigsäure von 1,0 - 3,0 mg, an β -Oxybuttersäure von 10,0 - 30,0 mg. Der Gesamtaetongehalt des Harnes kann so durchschnittlich mit 8,0 - 10,0 mg angegeben werden, wobei aber große Schwankungen auftreten können. Bei der Zufuhr von 100 g Margarine bleiben die Werte bei den gleichen Patienten unverändert, während bei der Mischglyceridkost eine Steigerung der Gesamtaetonausscheidung im Tagesharn um 71 % erfolgt. Die Aceton- und Acetessigsäureausscheidung vermehrt sich um 79 %, die der β -Oxybuttersäure um 51 % gegenüber der Norm. Dies geht deutlich aus Bild 5 hervor, das die graphische Darstellung der Durchschnittswerte zeigt, während die Ergebnisse bei Zufuhr von 100 g Margarine keine Veränderung gegenüber den Werten der Ketonkörperausscheidung bei normaler Ernährung aufweisen.



Tägliche Ketonkörperausscheidung im Harn nach Zufuhr von Mischglycerid und Margarine.

Eine Bestätigung für diese Ergebnisse gaben weitere Harnuntersuchungen, die täglich bei verschiedenen Patienten in einer Dauer von 10 bis 14 Tagen durchgeführt wurden. Die Patienten erhielten zur Gewichtsreduktion eine Kost von 1500 Kalorien täglich, deren Fettanteil nur aus dem Mischglycerid bestand. Die hohen Werte für Aceton, Acetessigsäure und β-Oxybuttersäure fielen beim Übergang auf die übliche Ernährung sofort zur Norm ab, desgleichen bei Ersatz des

Mischglycerides durch 100 g Margarine, um bei erneuter Zufuhr des Mischglycerides wiederum anzusteigen. Eine deutliche Darstellung gibt Bild 6.



Abhängigkeit der Ketonkörperausscheidung im Harn von der Art des zugeführten Fettes.

Einen weiteren Aufschluß über das Verhalten der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge im menschlichen Organismus lieferten die Versuche über die Gesamtfettbestimmung im Blut. Vierzehn Patienten erhielten einen Mondaminbrei mit 80 g Mischglycerid, zum Vergleich dazu zehn weitere Patienten dasselbe mit 80 g Margarine oder Olivenöl. Außerdem wurden in sechs anderen Untersuchungen 150 g Schlagsahne verabfolgt. Die Ergebnisse wurden in den Tabellen IX, X und XI zusammengestellt und der Gesamtfettgehalt in mg/100 ml angegeben.

Tabelle IX

Patient	Mischglyceridzufuhr		
	nüchtern	nach 2 Stunden	nach 5 Stunden
I	656,0	713,0	642,0
II	776,0	783,0	795,0
III	796,0	766,0	781,0
IV	1126,0	1142,0	1177,0
V	878,0	860,0	850,0
VI	750,0	761,0	818,0
VII	730,0	760,0	787,0
VIII	967,0	876,0	918,0
IX	761,0	768,0	862,0
X	737,0	797,0	747,0
XI	766,0	836,0	781,0
XII	688,0	753,0	792,0
XIII	675,0	631,0	722,0
XIV	588,0	682,0	762,0

Gesamtfettgehalt im Serum nach Zufuhr von 80 g Mischglycerid in mg/100 ml.

Tabelle X

Patient	Margarinezufuhr		
	nüchtern	nach 2 Stunden	nach 5 Stunden
I	738,0	758,0	802,0
II	653,0	747,0	820,0
III	715,0	796,0	850,0
IV	623,0	654,0	747,0
V	861,0	880,0	925,0

Gesamtfettgehalt im Serum nach Zufuhr von 80 g Margarine
in mg/100 ml.

Patient	Olivenölaufuhr		
	nüchtern	nach 2 Stunden	nach 5 Stunden
I	823,0	1000,0	935,0
II	1110,0	1155,0	1198,0
III	630,0	723,0	776,0
IV	621,0	755,0	800,0
V	715,0	758,0	850,0

Gesamtfettgehalt im Serum nach Zufuhr von 80 g Olivenöl
in mg/100 ml.

Tabelle XI

Patient	Schlagsahnezufuhr		
	nüchtern	nach 3 Stunden	nach 5 Stunden
I	705,0	870,0	1467,0
II	686,0	704,0	1133,0
III	892,0	963,0	1480,0
IV	822,0	947,0	1405,0
V	465,0	917,0	883,0
VI	825,0	911,0	1552,0

Gesamtfettgehalt im Serum nach Zufuhr von 150 g Schlag-
sahne in mg/100 ml.

Aus den oben beschriebenen Ergebnissen geht hervor, daß als durchschnittlicher Nüchternwert für den normalen Gesamtfettgehalt des Blutes ungefähr 700 mg % angegeben werden können. Durch die Zufuhr von Mischglycerid, Margarine und Olivenöl kommt es im allgemeinen nur zu einer unwesentlichen Vermehrung: für Mischglycerid höchstens um 50 mg %, für Margarine und Olivenöl um 100 bis 110 mg %. Das bedeutet eine Steigerung des Gesamtfettgehaltes im Blut bei Mischglyceridkost um ungefähr 5 %, bei Zufuhr von Margarine oder Olivenöl um 19 %. Hier zeigt sich zwar ein geringer Unterschied in Bezug auf die Art des zugeführten Fettes, doch nach Fütterung mit Schlagsahne kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Gesamtfettwerte von durchschnittlich 700 mg % auf 1400 mg %, das bedeutet eine Steigerung um 100 % gegenüber den Normalwerten.

D i s k u s s i o n .

=====

In den vorliegenden Untersuchungen sollte festgestellt werden, ob es durch die Zufuhr von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge in Form der gemischtsäurigen Triglyceride zu einer Steigerung der Ketonkörperbildung im menschlichen Organismus und zu einer vermehrten Ausscheidung im Harn kommt, und ob eine gleichzeitige Veränderung des Gesamtfettgehaltes im Blut festzustellen ist.

Weil die bisherigen Arbeitsmethoden zum quantitativen Nachweis von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure nur eine geringe Reproduzierbarkeit zeigten, wurde die oben beschriebene Farbreaktion für die durchzuführenden Versuche ausgearbeitet. Sie gestattet eine spezifische Bestimmung der drei Ketonkörper. Die im Normalblut gefundenen Werte liegen unter denen, die sonst in der Literatur angegeben werden (A b e l s (50), K r a i n i c k (65), K r a u t w a l d (66)). Der Leerwert zeigt bei dieser Methode eine äußerst niedrige Extinktion, da die zu benutzenden Reagentien nur geringfügigen Veränderungen unterworfen sind. Die Einführung der Perchlorsäure als Lösungsmittel für 2,4-Dinitrophenylhydrazin ist gegenüber der Salzsäure zu bevorzugen. Die rote Farbe aliphatischer Hydrazone in alkalischer Lösung wurde von F r i e d e m a n n und H a u g e n (67) als das Ergebnis einer Substitution der para-Nitrogruppe im Benzolring angesehen. C h a t t a w a y und C l e m o (68) führen die Farbänderung auf den Verlust eines Protons mit Ausbildung einer resonanzfähigen Chinonkonfiguration zurück. Schon geringe Acetonmengen geben durch die Rotfärbung mit äthanolischer Kalilauge größere Intensitätsunterschiede, als sie zum Beispiel G r e e n - b e r g und L e s t e r (63) durch die Kolorimetrie des Tetrachlorkohlenstoffextraktes erhielten. Die Prüfung über die Beständigkeit des Hydrazonextraktes ergab, daß die Farbe nicht konstant ist. Daraus folgt, wie die Versuchsergebnisse zeigen, daß die Extinktion nach Zugabe der äthanolischen Kalilauge innerhalb der 10. bis 15. Minute unbedingt gemessen werden muß. Ein ausgeprägtes Maximum der Extinktion einer Hydrazonlösung

tritt im sichtbaren Bereich des Absorptionsspektrums nicht auf - gemessen wurde die Extinktion von 350 $m\mu$ bis 700 $m\mu$.

Ein Großteil der durchgeführten Untersuchungen entfällt auf die Bestimmung des Ketonkörpergehaltes in Blut und Harn. Die verhältnismäßig große Schwankungsbreite der gefundenen Nüchternwerte im Blut läßt sich mit dem bestehenden Hungerzustand des Organismus erklären und ist individuell verschieden: je eher der Körper seine Fettreserven angreift, umso höher wird die Ausgangslage des Ketonkörpergehaltes sein. Die Frage, ob die Zufuhr des Mischglycerides der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge eine Steigerung der Produktion von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure zur Folge hat, wurde bisher an Menschen noch nicht nachgeprüft. Die Arbeiten von F r a z e r (9) über die Resorption und von C h a i k o f f und anderen (10) (11) über den besonderen Abtransport der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge im Gegensatz zu den langkettigen der normalen Nahrungsfette legten die Vermutung eines besonders schnellen Abbaues der mittleren Fettsäuren in der Leber nahe, da diese Fettsäuren durch eine besonders geringe Speichierungsfähigkeit ausgezeichnet sind. Es galt deshalb die Frage zu klären, ob es nach der Zufuhr der Mischglyceride zu einem Ketonkörperanstieg im Blut kommt, weil die Leber das einzige Organ ist, das dem Körper unter gewissen Bedingungen Ketonkörper in größeren Massen zur Verfügung stellt. Wie aus den oben zusammengestellten Ergebnissen hervorgeht, konnten diese Überlegungen bestätigt werden. Nach einer Kost mit 100 g des Mischglycerides der mittleren Fettsäuren vermehrt sich der Gehalt des Blutes an Aceton und Acetessigsäure um 44 %, der an β -Oxybuttersäure um 33 % gegenüber der Norm. Im Gegensatz dazu bleiben die Werte nach der Zufuhr der gleichen Menge Margarine (als Prototyp eines langkettigen Nahrungsfettes) ohne jegliche Veränderung. Das bedeutet, daß Fette mit langkettigen Fettsäuren weniger ketogen wirken als die Fettsäuren mit 8 bis 12 Kohlenstoffatomen.

Da nach der Zufuhr des Mischglycerides der Gehalt des Blutes an Ketonkörpern verhältnismäßig schnell und stark ansteigt, ist es nicht erstaunlich, daß es zu einer Vermehrung von Aceton,

Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure im Harn kommt. Diese Stoffe gehören zu den harnpflichtigen Substanzen, und der Körper ist bestrebt, den Anteil, der nicht schnell zu Kalorien umgesetzt wird, zu eliminieren, um das Saure-Basen-Gleichgewicht des Blutes aufrecht zu erhalten. Die Ergebnisse, die aus den Harnuntersuchungen gewonnen worden sind, zeigen ebenfalls einen deutlichen Anstieg der Ketonkörperausscheidung nach Mischglyceridkost. Der Aceton- und Acetessigsäuregehalt in der Tagesmenge vermehrt sich um 79 %, der der β -Oxybuttersäure um 51 %, während durch Zufuhr von 100 g Margarine wiederum keine Veränderung gegenüber den Normalwerten zu verzeichnen ist. Eine weitere Bestätigung dieser Ergebnisse wurde durch die Harnuntersuchungen verschiedener Patienten gewonnen, indem nach einer mehrtägigen Mischglyceridkost und ihrer plötzlichen Absetzung eine sofortige Einstellung der Acetonkörperausscheidung auf die Normalwerte erfolgte. Es besteht somit kein Zweifel, daß die Zufuhr der Mischglyceride mittlerer Fettsäuren zu einer stärkeren Ketonkörperproduktion führt, die mit einer Vermehrung von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure in Blut und Harn verbunden ist.

Gleichzeitig galt es festzustellen, ob es daneben noch zu einer Veränderung des Gesamtfettgehaltes im Blut kommt, wenn die Nahrung mit dem Mischglycerid zubereitet wird. Wie E g g - s t e i n (69) feststellte, soll ein Glycerid der mittleren Fettsäuren die Menge des Gesamtfettes im Serum in keiner Weise beeinflussen. Auch die Ergebnisse der Chaikoff'schen Schule zeigen, daß zwar ein wesentlicher Teil der Fettsäuren mit 8 bis 14 Kohlenstoffatomen über die Pfortader resorbiert wird - ein mit steigender Kettenlänge größer werdender Prozentsatz wird aber stets über das Lymphsystem resorbiert, so daß sich bei Verabreichung größerer Fettmengen dieser unmittelbar in den Kreislauf gelangende Anteil schon durch einen Anstieg des Gesamtfettes im Serum bemerkbar machen sollte. Dies wird durch die Versuche bestätigt, da eine geringe Steigerung des Gesamtfettgehaltes eintritt. Das bedeutet zwar nur eine Vermehrung um etwa 50 mg %; doch weil die Werte der Gesamtfettmenge nach entsprechender Zufuhr von Margarine oder Olivenöl auch nur

um 100 - 110 mg % ansteigen, so verdienen die Ergebnisse doch einige Beachtung. Es geht daraus hervor, daß geringe Mengen des zugeführten Mischglycerides auch den Weg der üblichen Nahrungsfette nehmen können. In einem gewissen Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Untersuchungen mit der Verfütterung von Schlagsahne. Hier kam es zu einem Anstieg des Gesamtfettgehaltes um mehr als 80 % gegenüber der Norm. Dies zeigt, daß für Fette in feinsten Emulgierung die besten Resorptionsbedingungen vorliegen, während die benutzten Öle bedeutend geringere Vermehrung des Gesamtfettes im Blut hervorrufen, wofür man wohl die verhältnismäßig langsamere Resorption verantwortlich machen kann. Deshalb kann man den geringen Anstieg nach Mischglyceridkost auch nicht unberücksichtigt lassen, weil im Vergleich dazu die Werte für Margarine und Olivenöl gering sind.

Im allgemeinen kann man sagen, daß nach der Zufuhr der Mischglyceride eine deutliche Steigerung der Ketonkörperproduktion zu verzeichnen ist, gleichzeitig aber auch eine geringe Vermehrung des Gesamtfettes im Serum auftritt.

Aus dem Ergebnis der durchgeführten Untersuchungen über das Verhalten der Fettsäuren mittlerer Kettenlänge im menschlichen Körper kann man die Schlußfolgerung ziehen, daß eine Verwertung dieses Mischglycerides als Nahrungsfett möglich ist. Da der Organismus für die Fettsäuren mittlerer Kettenlänge nur eine geringe Speicherkapazität besitzt, und sie rasch verbrannt werden, wäre ihre Ausnutzung dort als Energiequelle angezeigt, wo diese Eigenart besonders angebracht wäre. Die Verabfolgung von Mischglycerid konnte somit eine Möglichkeit der Behandlung fett-süchtiger darstellen, indem man entweder eine ausreichende Menge Kalorien zuführt, ohne die Gefahr einer vermehrten Ablagerung heraufzubeschwören, oder aber durch die ketogene Wirkung einen solchen Kalorienverlust erzielt, daß die Kost bei unbeschränkter Aufnahme doch unterkalorisch ist. Als Kontraindikationen für diese Art der Behandlung sind Diabetes, Nierenschäden und ein allgemein acidotischer Stoffwechsel anzusehen, da in diesen Fällen die Erzeugung einer zusätzlichen Acidose zu schwerer Dekompensation führen kann.

Z u s a m m e n f a s s u n g .

Durch die hier vorliegenden Untersuchungen sollte festgestellt werden, ob die Zufuhr von Fettsäuren mittlerer Kettenlänge in Form eines Mischglycerides zu einer Veränderung der Ketonkörperproduktion führt, die mit Hilfe der Werte von Aceton, Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure im Blutserum und im Harn bestimmt wurde. Gleichzeitig wurde auch der Einfluß des Mischglycerides auf den Gesamtfettgehalt des Blutes festgestellt. Vergleichende Untersuchungen mit anderen Fetten ergaben eine Steigerung des Aceton- und Acetessigsäuregehaltes im Blut um 44 %, des β -Oxybuttersäuregehaltes um 33 % nach der Zufuhr des Mischglycerides gegenüber der Norm. Die Ausscheidung von Aceton und Acetessigsäure im Tagesharn stieg um 79 %, von β -Oxybuttersäure um 51 %. Der Gesamtfettgehalt des Blutes erfuhr nur eine geringe Vermehrung. Aus diesen Untersuchungsergebnissen kann man schließen, daß der größte Prozentsatz des Mischglycerides nach der Resorption sogleich durch die Pfortader in die Leber gelangt und dort zu einer Steigerung der Ketonkörperproduktion führt; aber daß ein mengenmäßig kleiner Anteil offenbar doch via Ductus thoracicus in den Kreislauf kommt, wird durch die Vermehrung des Gesamtfettes im Serum deutlich.

Herrn Prof. Dr. N. H e n n i n g danke ich ergebenst für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates.

Herrn Dr. H. S c h ö n danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

=====

- 1) W e i t z e l , G.: Dtsch.Med.Wschr. 75, 1616 (1950).
- 2) P e c k , S.M., R o s e n f e l d , H.: J.Invest.Dermat. 1, 237 (1938).
- 3) W e i t z e l , G.: Fette und Seifen 11, 670 (1950).
- 4) H i l d i t c h , T.P., L o v e r n , J.A.: J.Soc.Chem.Ind. 47, 105 T (1928) und 48, 359 T, 365 T (1929).
- 5) R a p e r , H.S.: J.Biol.Chem. 14, 117 (1913).
- 6) D a v i s , R.E.: J.Biol.Chem. 88, 67 (1930).
- 7) H u g h e s , R.H., W i m m e r , E.: J.Biol.Chem. 108, 141 (1935).
- 8) B a r e t t a , L.A., D e u e l , H.J.: Amer.J.Physiol. 136, 712 (1942).
- 9) F r a z e r , A.C.: Physiol.Rev. 26, 103 (1946).
- 10) B l o o m , B., C h a i k o f f , J.L., R e i n h a r d t , W.O.: Amer.J.Physiol. 166, 451 (1951).
- 11) K i y a s u , J., B l o o m , B., C h a i k o f f , J.L.: J.Biol.Chem. 199, 415 (1952).
- 12) F l a s c h e n t r ä g e r , B., B e r n h a r d , K.: Helv.chim.acta. 18, 962 (1935) und Hoppe-Seylers Z.physiol.Chem. 238, 221 (1936).
- 13) B e r n h a r d , K., L u i c k e , H.: Fortschr.Chem.org. Nat.st. 4, 188-334 (1945).
- 14) P e t t e r s , W.: Vrtljschr.f.d.prakt.Heilk. 14, 81 (1857).
- 15) K a u l i c h , J.: Vrtljschr.f.d.prakt.Heilk. 17, 58 (1860).
- 16) G e r h a r d t , C.A.C.J.: Wien.med.Presse 6, 672 (1865).
- 17) T o l l e n s , B.: Ann. der Chem. 209, 30 (1881).
- 18) D e i c h m ü l l e r , A. und T o l l e n s , B.: Ann. der Chem. 209, 22 (1881).
- 19) J a k s c h , R. von: Ztschr.f.physiol.Chem. 7, 487 (1882).
- 20) S t a d e l m a n n , E.: Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 17, 419 (1883).
- 21) M i n k o w s k i , O.: Arch.f.exper.Path.u.Pharmakol. 18, 35 (1884).
- 22) K u l z , E.: Ztschr.f.Biol. 20, 165 (1884).
- 23) K e n n a w a y , E.L.: Biochem.J. 8, 355 (1914).

- 24) Marriott, W. McK.: J.Biol.Chem. 18, 241 (1914).
- 25) Wilder, R.M.: J.Biol.Chem. 31, 59 (1917).
- 26) Jowett, M. und Quastel, J.H.: Biochem.J. 29², 2143 (1935).
- 27) Lipmann, F. und Perlmann, Gertrude S.: Arch.Biochem. 1, 41 (1942).
- 28) Lipmann, F., Baltimore: The Johns Hopkins Press (1954).
- 29) Stern, J.R. und Ochoa, S.: J.Biol.Chem. 191, 161 (1951).
- 30) MacKay, E.M.: J.Clin.Endocrin. 3, 101 (1943).
- 31) Crandall, L.A., Ivy, H.B. und Ehnli, G.J.: Am.J.Physiol. 131, 10 (1940).
- 32) Soskin, S. und Levine, R.: Chicago, University of Chicago Press (1952).
- 33) Mirsky, J.A.: Am.J.Physiol. 116, 322 (1936).
- 34) Mirsky, J.A. und Brooh-Kahn, R.H.: Am.J.Physiol. 117, 6 (1936).
- 35) Embden, G. und Oppenheimer, M.: Biochem.Ztschr. 45, 186 (1912).
- 36) Embden, G. und Oppenheimer, M.: Biochem.Ztschr. 55, 335 (1913).
- 37) Snapper, J. und Grünbaum, A.: Biochem.Ztschr. 181, 418 (1927).
- 38) Embden, G. und Marx, A.: Beitr.z.chem.Physiol. u.Path. 11, 318 (1908).
- 39) Blixenkroner-Möller, N.: Ztschr.f.physiol. Chem. 252, 137 (1938).
- 40) Raper, H.S. und Smith, E.C.: J.Physiol. 62, 17 (1926).
- 41) Jowett, M. und Quastel, J.H.: Biochem.J. 29², 2181 (1935).
- 42) Stadie, W.C., Zapp, J.A.Jr. and Lukens, F.D.W.: J.Biol.Chem. 132, 423 (1940).
- 43) Heinwisch, H.E., Goldfarb, W. and Weller, A.: J.Biol.Chem. 92, 337 (1931).
- 44) Goldfarb, W. und Heinwisch, H.E.: J.Biol.Chem. 101, 441 (1933).
- 45) Fischler, F. und Kossow, H.: Dtsch.Arch. klin.Med. 111, 479 (1913).
- 46) Chaikoff, J.L. und Soskin, S.: Am.J.Physiol. 87, 58 (1928).

- 47) Henderson, J., Karger, A. and Wrenshall, G.A.: Diabetes 1, 188 (1952).
- 48) Leonhardi, G. u. J. v. Glasenapp: Hoppe-Seylers Z. 286, 145 (1951).
- 49) Folin, O. and Denis, W.: J. of Biol.Chem. 18, 263 (1914).
- 50) Abels: J. of Biol.Chem. 119, 663 (1937).
- 51) Engfeldt, N.O.: Diss. Stockholm (1920).
- 52) Barnes u. Wick: J. of Biol.Chem. 131, 413 (1939).
- 53) Lang, K. u. Opitz, H.: Hoppe-Seyler/Thierfelder, Handbuch d.physiolog.u.path.-chem. Analyse, S. 96, Berlin - Göttingen - Heidelberg; Springer 1953.
- 54) Embden, G. u. Schmitz, E.: Handbuch biochem. Arbeitsmethoden (Abderhalden) 2, 913 (1910).
- 55) Nanavutty, S.M.: Biochem.J. 26, 1391 (1932).
- 56) Crandall, L.A.Jr.: J. of Biol.Chem. 133, 539 (1940).
- 57) Rosenthal, S.M.: J. of Biol.Chem. 179, 1235 (1949).
- 58) Schwenkenbecher, W.: Z.klin.Med. 134, 325 (1938).
- 59) Lauersen, F.: Klin.Wschr. 1936 I, 339; 1937 II, 1187.
- 60) Seifert, P.: Klin.Wschr. 1948, 471.
- 61) Bahner, F.: Biochem. Z. 323, 318, 327 (1952).
- 62) Johnson, G.R.A. and Scholles, G.: J.Soc.Anal. Chem. 79, 217 (1954).
- 63) Greenberg, L.A. and Lester, D.: J. of Biol. Chem. 154, 177 (1944).
- 64) Klingmüller, V.: Arzneimitt.-Forsch. 5, 105 (1955).
- 65) Krainick, H.G.: Klin.Wschr. 17, 450 (1938).
- 66) Krautwald, A.: Klin.Wschr. 22, 17 (1943).
- 67) Friedemann, T.E. u. Haugen, G.E.: J.Biol.Chem. 147, 415 (1943).
- 68) Chattaway, F.D. u. Clemo, G.R.: J.Chem.Soc. 123, 3041 (1923).
- 69) Eggstein, M. u. Dörner, M.: Verhandlungen der dtsh. Gesellschaft f. Innere Medizin 1956, 503.

Lebenslauf.

Ich wurde am 22.7.1932 als Tochter des Regierungsamt-
mannes Willy Lippach und seiner Ehefrau Anita, geb. Woyewoda
in Naumburg/Saale geboren. Die Volksschule besuchte ich in
Zeitz, während des Krieges in Bad Kösen, wo ich bei meinen
Großeltern lebte. 1943 bestand ich die Aufnahmeprüfung für
die Oberschule, die ich bis Mitte des Jahres 1944 in Krakau
besuchte. Anschließend verbrachte ich einige Zeit in Prag.
Nach dem Zusammenbruch 1945 ging ich dann in das Luise-Lyzeum
in Naumburg, wo ich im Juni 1951 das Abitur bestand.

Da mein Vater in der Ostzone nicht wieder in den Justiz-
dienst aufgenommen wurde, arbeitete er seit 1950 in Wilhelms-
haven am Amtsgericht. Nach meinem Abitur übersiedelte meine
Mutter mit meinen beiden Geschwistern und mir ebenfalls in
die Bundesrepublik. Ich bewarb mich an der Friedrich-Alexander-
Universität zu Erlangen für das Medizinstudium und erhielt die
Immatrikulation, nachdem ich eine zusätzliche Latein-Prüfung
abgelegt hatte. Der Studiengang verlief ohne Verzögerungen,
ich absolvierte die 11 Semester alle in Erlangen. Im Februar
1954 bestand ich das Physikum und legte nach 6 klinischen
Semestern im Juni 1957 das medizinische Staatsexamen ab. Nach-
dem die Doktorarbeit abgeschlossen ist, arbeite ich jetzt als
Medizinalassistentin in der Medizinischen Universitätsklinik
Erlangen.

